

# Substituted derivatives of per (3,6-anhydro) cyclodextrins, their preparation process and their use for separating ions

**Patent number:** FR2744124  
**Publication date:** 1997-08-01  
**Inventor:** BAUDIN CECILE; PERLY BRUNO; GADELLE ANDREE  
**Applicant:** COMMISSARIAT ENERGIE ATOMIQUE (FR)  
**Classification:**  
 - international: C08B37/16; B01J45/00; B01J39/22; B01D15/08  
 - european: C08B37/00M2B  
**Application number:** FR19960001073 19960130  
**Priority number(s):** FR19960001073 19960130

Also published as:

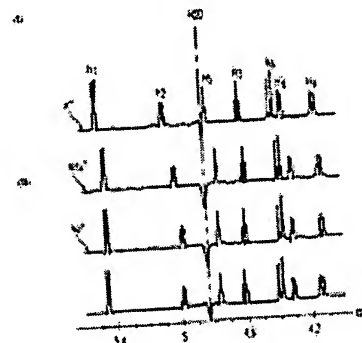
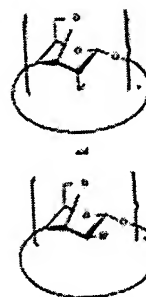
EP0787744 (A1)  
 US5792857 (A1)  
 JP9208603 (A)  
 EP0787744 (B1)  
 HU222055 (B1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for FR2744124  
 Abstract of corresponding document: **US5792857**

The invention relates to substituted derivatives of per(3,6-anhydro)cyclodextrins, their preparation process and their use for the separation of ions. These derivatives comply with one of the formulas: (I) and (II) in which the R1, which can be the same or different, represent H, a halogen, OH, OR2, OM, SH, SR2, OCOR2, NH2, NR2R3, CONR2R3, CONH2, CN, COOR2, COOH, OSO2R2, N3 or R2, and n=5, 6 or 7, provided that all the R1 do not represent OH.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

⑫

②2 Date de dépôt : 30.01.96.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 01.08.97 Bulletin 97/31.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : COMMISSARIAT A L'ENERGIE  
ATOMIQUE ETABLIS DE CARACT SCIENT TECH  
ET INDUST — FR.

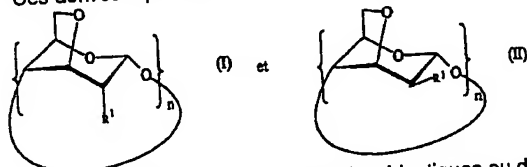
⑦2 Inventeur(s) : BAUDIN CECILE, PERLY BRUNO et  
GADELLE ANDREE.

⑦3 Titulaire(s) : .

⑦4 Mandataire : BREVATOME.

⑤4 DERIVES SUBSTITUES DES PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET  
LEUR UTILISATION POUR LA SEPARATION D'IONS.

⑤7 L'invention concerne des dérivés substitués des per  
(3,6 - anhydro) cyclodextrines, leur procédé de préparation  
et leur utilisation pour la séparation d'ions.  
Ces dérivés répondent à l'une des formules:



dans lesquelles les R<sup>1</sup> qui peuvent être identiques ou dif-  
férents, représentent H, un halogène, OH, OR, OM, SH,  
SR<sup>2</sup>, OCOR<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CONH<sub>2</sub>, CN, COOR<sup>2</sup>,  
COOH, OSO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, N<sub>3</sub> ou R<sup>2</sup>, et n = 5, 6 ou 7, à condition que  
tous les R<sup>1</sup> ne représentent pas OH.

FR 2 744 124 - A1



DERIVES SUBSTITUES DES PER(3,6-ANHYDRO)CYCLODEXTRINES,  
LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR UTILISATION POUR LA  
SEPARATION D'IONS

5

DESCRIPTION

La présente invention a pour objet des dérivés substitués de cyclodextrines, utilisables en particulier par la complexation sélective d'ions.

De façon plus précise, elle concerne la modification chimique de per(3,6-anhydro)cyclodextrines pour modifier leurs propriétés, en particulier leur sélectivité dans la complexation d'ions.

Les cyclodextrines ou cyclomaltooligosaccharides sont des composés d'origine naturelle formés par l'enchaînement d'unités glucose liés en  $\alpha$ -(1,4).

De nombreux travaux ont montré que ces composés pouvaient former des complexes d'inclusion avec des molécules hydrophobes permettant ainsi leur solubilisation dans des milieux aqueux. De nombreuses applications ont été proposées pour tirer profit de ce phénomène, en particulier dans le domaine pharmaceutique, comme il est décrit par D. Duchêne "Pharmaceutical application of cyclodextrins" dans "Cyclodextrins and their industrial uses". D. Duchêne Ed., Editions de Santé, Paris, 1987, pp 213-257.

Des spécialités pharmaceutiques ont déjà été commercialisées au Japon, en Italie et plus récemment en France, sous forme de complexes dans les cyclodextrines. En France, le premier principe actif mis sur le marché sous la forme d'un complexe d'inclusion dans une cyclodextrine est le piroxicam, anti-inflammatoire commercialisé par Pierre Fabre

Médicament, sous le nom de BREXIN®. Parmi les très nombreux dérivés modifiés de ces cyclodextrines, ceux pour lesquels la cavité est retournée sur elle-même présentent des propriétés intéressantes même si leur  
5 capacité à inclure des molécules organiques est perdue ou très limitée. Des composés de ce type sont les per(3,6-anhydro)cyclodextrines.

La synthèse de ces peranhydrocyclodextrines a été décrite dès 1991 (Gadelle A. et Defaye J., Angew.  
10 Chem. Int. Ed. Engl., (1991), 30, 78-79 ; Ashton P.R., Ellwood P., Staton I. and Stoddart J.F., Angew. Chem. Int. ed. Engl., (1991)30, 80-81), et il a été montré que ces dérivés présentent des solubilités  
15 intéressantes aussi bien dans l'eau que dans les solvants organiques. Quelques études ultérieures, (Yamamura H. and Fujita K. Chem. Pharm. Bull., (1991) 39, 2505-2508 ; Yamamura H., Ezuka T., Kawase Y., Kawai M., Butsugan Y. and Fujita K., J. Chem. Soc., Chem. Com., (1993) 636-637 ; Yamamura H. Nagaoka H.,  
20 Kawai M. and Butsugan Y., Tetrahedron Lett. (1995) 36, 1093-1094) ont de plus montré que ces dérivés peranhydro pouvaient complexer des ions avec une sélectivité non négligeable.

Ashton et al dans J. Org. Chem., 60, 1995, p.  
25 3898-3903 ont décrit la synthèse d'un dérivé de peranhydrocyclodextrine substitué en position 2 par un groupe méthyle.

Toutefois, cette modification chimique n'a pas été effectuée en vue d'optimiser les propriétés de  
30 complexation ou de sélectivité des peranhydrocyclodextrines.

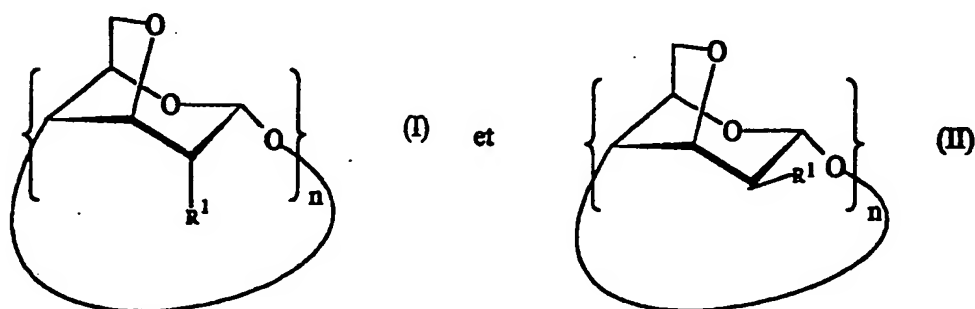
La présente invention a précisément pour objet de nouveaux dérivés de peranhydrocyclodextrines dans  
35 lesquels une modification chimique a été effectuée pour modifier leurs propriétés, en particulier leur

sélectivité vis-à-vis des ions qu'elles sont susceptibles de complexer.

Selon l'invention, cette modification porte sur les groupes hydroxyle présents sur cette molécule ainsi  
 5 que sur la configuration du carbone C<sub>2</sub> qui peut être inversée pour conduire à des dérivés de type L-mannose.

Selon l'invention, le dérivé substitué de per(3,6 anhydro)cyclodextrine répond à l'une des formules suivantes :

10



dans lesquelles les R<sup>1</sup> qui peuvent être identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome  
 15 d'halogène, un groupe répondant à l'une des formules :  
 OH, OR<sup>2</sup>, OM, SH, SR<sup>2</sup>, OCOR<sup>2</sup>, NH<sub>2</sub>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CONR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, CO NH<sub>2</sub>,  
 CN, COOR<sup>2</sup>, COOH, OSO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, N<sub>3</sub> et R<sup>2</sup>, dans lesquelles R<sup>2</sup>  
 représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou  
 aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou  
 20 plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N, R<sup>3</sup>  
 représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
 hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou  
 insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs  
 hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et M représente  
 25 un métal ou un cation monovalent, et n est égal à 5,6

ou 7, à condition que l'un au moins des  $R^1$  ne soit pas le groupe OH et que  $R^1$  ne soit pas le groupe méthoxy.

Dans ce dérivé, les groupes hydrocarbonés aliphatiques ou aromatiques, susceptibles d'être  
5 utilisés pour  $R^2$  et  $R^3$  peuvent être de divers types.

Ils sont constitués par une chaîne carbonée dans laquelle certains atomes de carbone peuvent être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes tels que O, S et N, et ils peuvent comporter une ou plusieurs  
10 insaturations éthyléniques ou acétyléniques. Par ailleurs, le groupe hydrocarboné peut comporter différents substituants, en particulier des groupes fonctionnels ou des atomes d'halogènes. Les groupes hydrocarbonés aromatiques peuvent être constitués par  
15 le groupe phényle et le groupe tosyle, éventuellement substitués, par exemple par des groupes alkyle de 1 à 20 atomes de carbone.

Selon un premier mode de réalisation de l'invention tous les  $R^1$  représentent  $OCOR^2$  avec  $R^2$   
20 représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, de 1 à 20 atomes de carbone, ou  $OR^2$  avec  $R^2$  représentant un groupe alkyle linéaire ou ramifié de 2 à 20 atomes de carbone.

Selon un second mode de réalisation de  
25 l'invention, le dérivé substitué comporte au moins un groupe  $R^1$  constitué par un groupe partant tel qu'un atome d'halogène comme I, Cl, Br ou F, un groupe  $OSO_2R^2$ ,  $N_3$  ou OM avec M ayant la signification donnée ci-dessus.

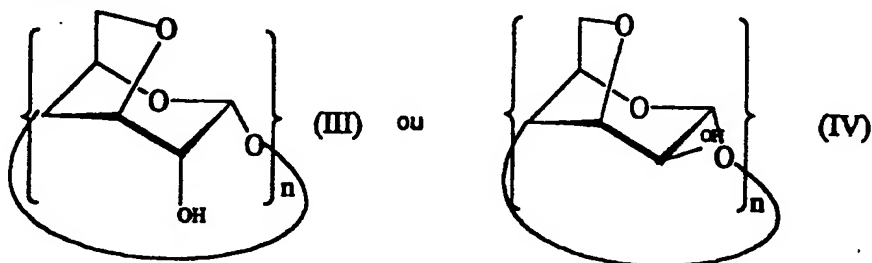
30 Les dérivés correspondant à ce second mode de réalisation de l'invention sont des produits intermédiaires, utilisables en particulier pour apporter d'autres substituants, qui ne sont pas liés par un atome d'oxygène au cycle glucose ou maltose de  
35 la cyclodextrine.

Avantageusement, le groupe partant  $R^1$  répond à la formule  $OSO_2R^2$  avec  $R^2$  représentant  $CF_3$  ou



Les dérivés de cyclodextrine de l'invention  
5 peuvent être préparés par différents procédés.

Lorsque le dérivé de cyclodextrine répond à la formule (I) ou (II) donnée ci-dessus dans laquelle au moins l'un des  $R^1$  représente un groupe de formule  $OR^2$  ou  $OCOR^2$  avec  $R^2$  ayant la signification donnée ci-dessus,  
10 les autres  $R^1$  représentant  $OH$  et  $n$  étant égal à 5, 6 ou 7, ceux-ci peuvent être préparés par un procédé consistant à faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :



15

dans lesquelles  $n$  est égal à 5, 6 ou 7, avec un composé de formule  $R^2X$ ,  $R^2COX$  ou  $(R^2CO)_2O$  dans lequel  $R^2$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$  représente un atome d'halogène.

20

Pour effectuer cette réaction, on utilise la quantité de réactif  $R^2X$ ,  $R^2COX$  ou  $(R^2CO)_2O$  correspondant à la quantité stoechiométrique nécessaire pour modifier un ou plusieurs des groupe  $OH$  de la cyclodextrine.

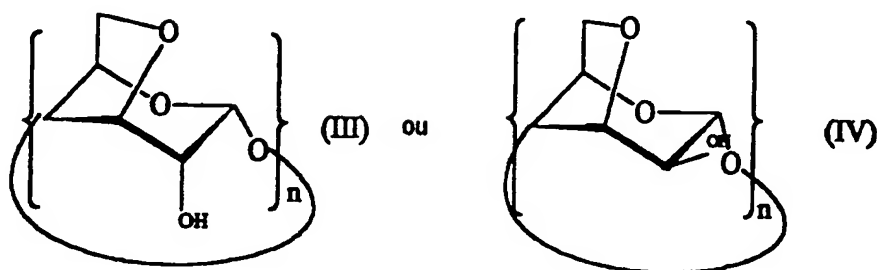
25

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de cyclodextrine dans lequel l'un au moins des  $R^1$  représente un atome d'halogène ou un groupe de formule  $SH$ ,  $SR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^2$ ,  $COOH$ ,  $OSO_2R^2$ ,  $N_3$  ou  $R^2$ , avec  $R^2$ ,  $R^3$  et  $M$  ayant les significations données ci-dessus, et  $n$  est égal est  
30

égal à 5, 6 ou 7, on peut effectuer les étapes suivantes :

1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule :

5



dans lesquelles n est égal à 5, 6 ou 7, avec un hydrure de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

10

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule  $\text{ClSO}_2\text{R}^2$  avec  $\text{R}^2$  ayant la signification donnée ci-dessus, pour obtenir le dérivé de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  est un groupe de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  ; et

15

3) lorsque  $\text{R}^1$  doit être différent de  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ , faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

20

Dans ce procédé on transforme tout d'abord la per(3,6-anhydro)cyclodextrine en alcoolate par action d'hydrure de métal alcalin, puis on convertit cet alcoolate en dérivé comportant un groupe partant de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ , que l'on fait réagir ensuite en une ou plusieurs étapes avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer ce groupe partant par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

25

Ainsi, dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{N}_3$ , on peut faire réagir  $\text{N}_3\text{M}$  et le composé défini en 2). Le composé ainsi obtenu appelé azide peut subir une

30



hydrogénation catalytique ou être traité en présence d'ammoniac  $\text{NH}_3$ , on obtient ainsi le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NH}_2$ .

Le produit où  $\text{R}^1$  doit représenter  $\text{NR}^2\text{R}^3$  est  
5 obtenu en faisant réagir le composé défini en 2) sur le composé  $\text{NHR}^2\text{R}^3$ .

Dans le cas où  $\text{R}^1$  doit représenter un atome d'halogène X, on peut faire réagir le composé défini en 2) avec  $\text{X}^-$ .

10 Le composé ainsi obtenu ( $\text{R}^1 = \text{X}$ ) peut réagir avec  $\text{HS}^-$  ou  $\text{R}^2\text{S}^-$  pour donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{SH}$  ou  $\text{SR}^2$ .

Le composé où  $\text{R}^1$  représente un halogène peut réagir avec  $\text{R}_2^1\text{LiCu}$  ( $\text{R}^1$  représente un groupe  
15 hydrocarboné) pour donner un composé final où  $\text{R}^1$  représente alors un groupe hydrocarboné.

De même, le composé où  $\text{R}^1$  représente un halogène peut réagir avec  $\text{CN}^-$  pour donner un composé final où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{CN}$ .

20 De même, le composé où  $\text{R}^1$  représente  $\text{CN}$  peut par hydrolyse ménagée donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{CONH}_2$ . Le composé où  $\text{R}^1$  représente  $\text{CN}$  peut par hydrolyse complète donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{COOH}$ .

25 Le composé où  $\text{R}^1$  représente  $\text{COOH}$  peut par estérification donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{COOR}^2$ .

Le composé où  $\text{R}^1$  représente  $\text{COOH}$  peut réagir sur  $\text{NHR}^2\text{R}^3$  en présence de DCC  
30 (dicyclohexylcarbodiimine) pour donner un composé où  $\text{R}^1$  représentera  $\text{NR}^2\text{R}^3$ .

Pour préparer les dérivés de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  représente un atome d'hydrogène, on peut soumettre une  
35 peranhydrocyclodextrine de formule (III) ou (IV) à une

réduction, par exemple au moyen de  $\text{AlLiH}_4$  pour remplacer les groupes OH par H.

Pour préparer les dérivés de formule (I) ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  représente OH, on peut faire réagir une peranhydrocyclodextrine de formule (III) ou (IV) avec un hydruure métallique HM.

Les dérivés de cyclodextrine de l'invention présentent de nombreux avantages. En particulier lorsqu'ils sont persubstitués, c'est-à-dire lorsque tous les  $\text{R}^1$  sont différents du groupe OH, on a des dérivés qui présentent une bonne solubilité dans les solvants organiques tels que le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofurane etc. Cette solubilité est intéressante pour des applications en séparation ionique car elle permet de réaliser la séparation par des procédés d'échanges liquide-liquide qui sont bien connus dans la technique.

Par ailleurs, la possibilité d'introduire un ou plusieurs groupes chimiques particuliers permet de construire sur mesure des agents complexants pour des ions très divers. Cette facilité est de plus amplifiée par le fait que les trois cyclodextrines naturelles qui peuvent être utilisées comme matière de base, ont des diamètres de cavité différents qui peuvent apporter une sélection supplémentaire en rapport avec la taille des ions à séparer.

Les produits de départ de formules (III) ou (IV) utilisés dans l'invention peuvent être préparés par des procédés classiques tels que ceux décrits dans les articles précités de Gadelle A. et al. et de Ashthon P. R. et al.

L'invention a encore pour objet un procédé de séparation d'ions présents dans une solution aqueuse, qui consiste à mettre en contact la solution avec un dérivé de cyclodextrine conforme à l'invention pour

complexer cet ion et le séparer de la solution sous forme de complexe de cyclodextrine.

Pour réaliser la mise en contact, on peut dissoudre le dérivé de cyclodextrine dans un solvant  
5 organique immiscible avec la solution aqueuse, par exemple dans du chloroforme.

Les ions susceptibles d'être séparés de cette façon sont en particulier les ions de métaux alcalins, les actinides, les lanthanides et certains métaux  
10 polluants tels que le plomb, le mercure, le cobalt ou le strontium.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture des exemples qui suivent, donnés à titre illustratif et non  
15 limitatif, en référence au dessin annexé sur lequel :

- les figures 1a, 1b, 1c et 1d sont des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton du dérivé de l'exemple 1 seul (a) ou en présence de 10 mmol/L de NaCl(b) NH<sub>4</sub>Cl(c) ou KCl (d) ;
- 20 - la figure 2 est un spectre RMN du proton du dérivé de cyclodextrine préparé dans l'exemple 2 ; et
- la figure 3 est une représentation schématique des taux de complexation (en %) de différents ions par la peranhydrocyclodextrine de  
25 départ et par le dérivé de l'exemple 1.

#### EXEMPLE 1

##### Synthèse de l'hexakis(3,6 anhydro-2-O-acétyl)-cyclomaltohexaose

Ce dérivé répond à la formule (I) donnée ci-dessus dans laquelle tous les R1 représentent OCOCH<sub>3</sub> et  
30 n est égal à 6.

On dissout 200 mg (0,23 mmol) d'hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose dans 2 mL de pyridine et 2 mL d'anhydride acétique, et on chauffe à 70°C pendant 10  
35 heures. La réaction est contrôlée par des prélèvements

analysés par RMN (200 MHz). A la fin de la réaction, le solvant est évaporé et le résidu est dissous dans l'eau et filtré. Le produit est chromatographié sur colonne  $\mu$ -Bondapack C<sub>18</sub> en utilisant un mélange méthanol-eau (50-50), et il est caractérisé par spectrométrie de masse et par RMN. Ses solubilités sont de 39 mmol/L dans l'eau et 51 mmol/L dans CHCl<sub>3</sub> à 25°C.

- La figure 1(a) illustre le spectre partiel RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 298K) dans D<sub>2</sub>O du composé à une concentration de 3 mmol/L ;

- la figure 1(b) illustre le spectre partiel RMN <sup>1</sup>H, du composé dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de chlorure de sodium ;

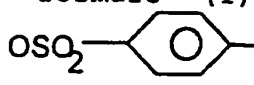
- la figure 1(c) illustre le spectre partiel RMN <sup>1</sup>H dans D<sub>2</sub>O du composé, dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de NH<sub>4</sub>Cl ; et

- la figure 1(d) illustre le spectre partiel RMN <sup>1</sup>H du composé dans les mêmes conditions, en présence de 10 mmol/L de chlorure de potassium.

Une comparaison des spectres des figures 1a, 1b, 1c et 1d montre une importante sélectivité de complexation du potassium, en particulier par rapport au sodium. Cette sélectivité se déduit des variations de déplacements chimiques observées en présence des différents sels.

## EXEMPLE 2

### Synthèse du mono-2-tosyl-3,6-anhydro-cyclomaltohexaose

Ce composé répond à la formule (I) dans laquelle un seul R<sup>1</sup> représente , les autres R<sup>1</sup> représentent OH et n = 6.

On disperse 300 mg (0,342 mmol) d'hexakis (3,6-anhydro)cyclomaltohexaose lyophilisés dans 80 mL de diméthylformamide (DMF) sec à 70°C pendant 15 minutes. La solution est refroidie jusqu'à température

ambiante, prélevée à la seringue puis ajoutée à 43 mg d'hydruure de sodium (NaH) dispersés dans l'huile. La solution devient limpide après 20 minutes d'agitation. Le chlorure de tosyle (65,2 mg soit 0,342 mmol) dilué  
5 dans 3 mL de DMF sec est alors additionné à l'aide d'une seringue à la solution précédente. Le solvant est évaporé et le produit brut est chromatographié en HPLC sur colonne  $\mu$ -Bondapack C<sub>18</sub> en utilisant un gradient d'élution de 0 à 100 % de méthanol dans l'eau (Waters,  
10 colonne semi-préparative). La solution méthanolique est prélevée au temps de rétention 34 minutes. Le produit est caractérisé par spectrométrie de masse et par RMN.

La figure 2 illustre le spectre RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, 303K) dans D<sub>2</sub>O du mono-2-tosyl-hexakis(3,6-  
15 anhydro)cyclomaltohexaose. Ce spectre a été totalement attribué par RMN 1D et 2D et indique une pureté supérieure à 99 %. L'intégration digitale des signaux des protons aromatiques du groupe tosyle et des protons anomériques confirme la monosubstitution.

20

### EXEMPLE 3

Mise en évidence de la complexation d'ions par le composé de l'exemple 1, par chromatographie sur plaques échangeuses d'ions

L'utilisation de plaques de chromatographie sur  
25 couches minces chargées en ions permet une évaluation rapide de la complexation de ces ions par les espèces à évaluer. Dans le cas présent, des plaques de type Polygram Ionex 25-SA-Na (Macherey-Nagel, réf. : 80613) chargées en divers contre-ions ont été utilisées.

30 Ainsi, on utilise des plaques de chromatographie sur lesquelles sont fixés, respectivement, des ions Li<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, Pb<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup>, Sr<sup>2+</sup>, Co<sup>2+</sup>, Dy<sup>3+</sup>.

Dans chaque essai, on introduit sur la plaque  
35 le composé de l'exemple 1 qui, s'il complexe les ions,

sera retenu sur la plaque. On développe ensuite les plaques quatre fois dans l'eau, en raison de la faible migration des dérivés de cyclodextrine, puis on détermine le degré de complexation (en %) par la  
5 formule suivante  $(1 - R_f) \times 100$ , où  $R_f$  représente le rapport : distance parcourue par le dérivé de cyclodextrine/distance parcourue par le solvant. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure 3 (colonnes en blanc).

10 Sur cette figure, on a donné, à titre comparatif, les résultats (colonnes en gris) obtenus dans les mêmes conditions avec le dérivé non substitué : hexakis(3,6-anhydro)cyclomaltohexaose.

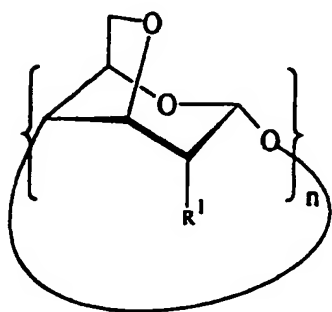
On constate ainsi que dans la série des ions  
15 alcalins, les deux composés montrent une forte sélectivité pour le potassium et le césium. L'ion ammonium est également complexé par ces deux composés. Ces résultats sont en parfait accord avec les données précédentes obtenues par RMN. La complexation des ions  
20  $\text{Co}^{2+}$  et  $\text{Dy}^{3+}$  est, par contre, fort modeste. Un aspect particulièrement important concerne la comparaison de la complexation du plomb et du mercure. Une remarquable modification de sélectivité est observée vis-à-vis de ces deux métaux en comparant les deux dérivés testés.  
25 Cette observation est de toute première importance pour des applications potentielles en décontamination humaine.

Les dérivés substitués de l'invention sont donc très intéressants pour diverses applications. En effet,  
30 en choisissant les substituants de façon appropriée, on peut leur conférer une sélectivité de complexation vis-à-vis de certains ions par rapport à d'autres ions, ce qui conduit à des applications intéressantes, par exemple dans le domaine médical pour la décontamination

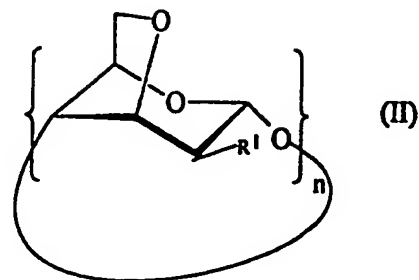
humaine, ou encore, pour la séparation des actinides et des lanthanides.

REVENDEICATIONS

1. Dérivé substitué de per(3,6  
anhydro)cyclodextrine répondant à l'une des formules  
5 suivantes :



(I) et



dans lesquelles les  $R^1$  qui peuvent être identiques ou  
différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome  
10 d'halogène, un groupe répondant à l'une des formules :  
OH,  $OR^2$ , OM, SH,  $SR^2$ ,  $OCOR^2$ ,  $NH_2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ , CO  
 $NH_2$ , CN,  $COOR^2$ , COOH,  $OSO_2R^2$ ,  $N_3$  et  $R^2$ , dans lesquelles  
 $R^2$  représente un groupe hydrocarboné, aliphatique ou  
aromatique, saturé ou insaturé, pouvant comporter un ou  
15 plusieurs hétéroatomes choisis parmi O, S et N,  $R^3$   
représente un atome d'hydrogène ou un groupe  
hydrocarboné, aliphatique ou aromatique, saturé ou  
insaturé, pouvant comporter un ou plusieurs  
hétéroatomes choisis parmi O, S et N, et M représente  
20 un métal ou un cation monovalent, et n est égal à 5, 6  
ou 7, à condition que l'un au moins des  $R^1$  ne soit pas  
le groupe OH et que  $R^1$  ne soit pas le groupe méthoxy.


2. Dérivé selon la revendication 1,  
caractérisé en ce que tous les  $R^1$  représentent  $OCOR^2$   
25 avec  $R^2$  représentant un groupe alkyle, linéaire ou  
ramifié, de 1 à 20 atomes de carbon, ou  $OR^2$  avec  $R^2$




représentant un groupe alkyle, linéaire ou ramifié de 2 à 20 atomes de carbone.

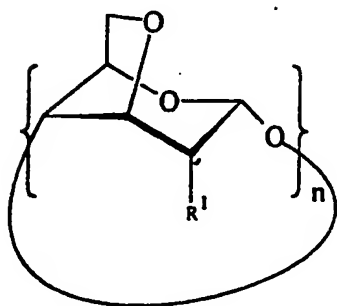
3. Dérivé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) dans laquelle n est égal à 7 et tous les  $R^1$  représentent  $OCOCH_3$ .

4. Dérivé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'un au moins des  $R^1$  représente  $OSO_2R^2$ , un atome d'halogène,  $N_3$  ou OM.

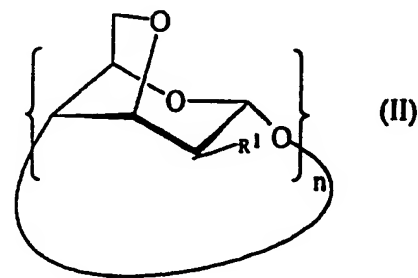
5. Dérivé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'un au moins des  $R^1$  représente  $OSO_2R^2$  avec  $R^2$  représentant  $CF_3$  ou .

6. Dérivé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il répond à la formule (I) dans laquelle l'un des  $R^1$  représente , les autres  $R^1$  représentent OH et n est égal à 7.

7. Procédé de préparation d'un dérivé répondant à l'une des formules (I) et (II) :



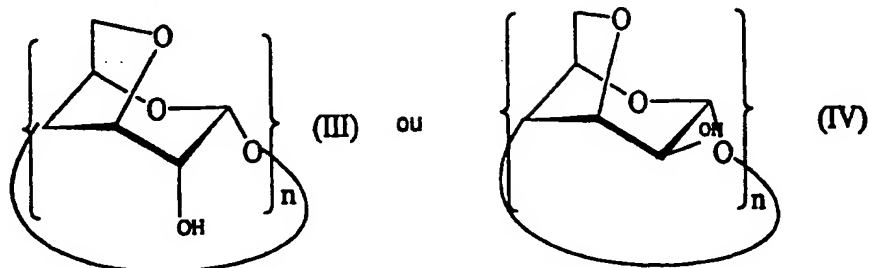
(I) et



20

dans laquelle au moins l'un des  $R^1$  représente un groupe de formule  $OR^2$  ou  $OCOR^2$  avec  $R^2$  ayant la signification donnée dans la revendication 1, les autres  $R^1$  représentent OH et n est égal à 5, 6 ou 7, caractérisé

en ce qu'il consiste à faire réagir une peranhydro-  
cyclodextrine de formule :

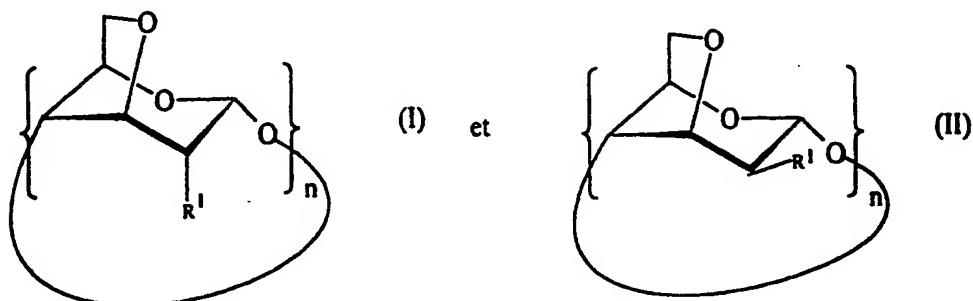


5

dans lesquelles  $n$  est égal à 5, 6 ou 7,  
avec un composé de formule  $R^2X$ ,  $R^2COX$  ou  $(R^2CO)_2O$  dans  
lequel  $R^2$  a la signification donnée ci-dessus et  $X$   
représente un atome d'halogène.

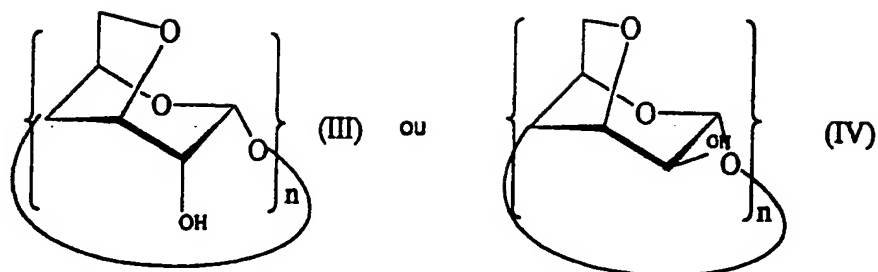
10

8. Procédé de préparation d'un dérivé répondant  
à l'une des formules :



dans lesquelles, l'un au moins des  $R^1$  représente un  
15 atome d'halogène ou un groupe de formule  $SH$ ,  $SR^2$ ,  $NH_2$ ,  
 $NR^2R^3$ ,  $CONR^2R^3$ ,  $CONH_2$ ,  $CN$ ,  $COOR^2$ ,  $COOH$ ,  $OSO_2R^2$ ,  $N_3$  ou  
 $R^2$ , avec  $R^2$ ,  $R^3$  et  $M$  ayant les significations données  
dans la revendication 1, les autres  $R^1$  représentant  $OH$ ,  
et  $n$  est égal à 5, 6 ou 7, caractérisé en ce qu'il  
20 comprend les étapes suivantes :

1) faire réagir une peranhydrocyclodextrine de  
formule :



dans lesquelles  $n$  est égal à 5, 6 ou 7, avec un hydrure  
 5 de métal alcalin pour convertir le(s) groupe(s) OH en  
 groupe(s) OM avec M représentant un métal alcalin ;

2) faire réagir la peranhydrocyclodextrine  
 modifiée obtenue en 1) avec un chlorure de formule  
 $\text{ClOSO}_2\text{R}^2$  avec  $\text{R}^2$  ayant la signification donnée dans la  
 10 revendication 1, pour obtenir le dérivé de formule (I)  
 ou (II) dans laquelle l'un au moins des  $\text{R}^1$  est un  
 groupe de formule  $\text{OSO}_2\text{R}^2$  ; et

3) lorsque  $\text{R}^1$  doit être différent de  $\text{OSO}_2\text{R}^2$ ,  
 faire réagir le dérivé obtenu dans la deuxième étape  
 15 avec un ou plusieurs réactifs appropriés pour remplacer  
 $\text{OSO}_2\text{R}^2$  par le groupe  $\text{R}^1$  voulu.

9. Procédé de séparation d'ions présents dans  
 une solution aqueuse, caractérisé en ce qu'il consiste  
 à mettre en contact la solution avec un dérivé de  
 20 cyclodextrine selon l'une quelconque des revendications  
 1 à 6, pour complexer cet ion et le séparer de la  
 solution sous forme de complexe de cyclodextrine.

10. Procédé selon la revendication 9,  
 caractérisé en ce que le dérivé de cyclodextrine est  
 25 dissous dans un solvant organique immiscible avec la  
 solution aqueuse.

11. Procédé selon l'une quelconque des  
 revendications 9 et 10, caractérisé en ce que les ions  
 à séparer sont choisis parmi les ions de métaux  
 30 alcalins, les actinides et les lanthanides.

1/2

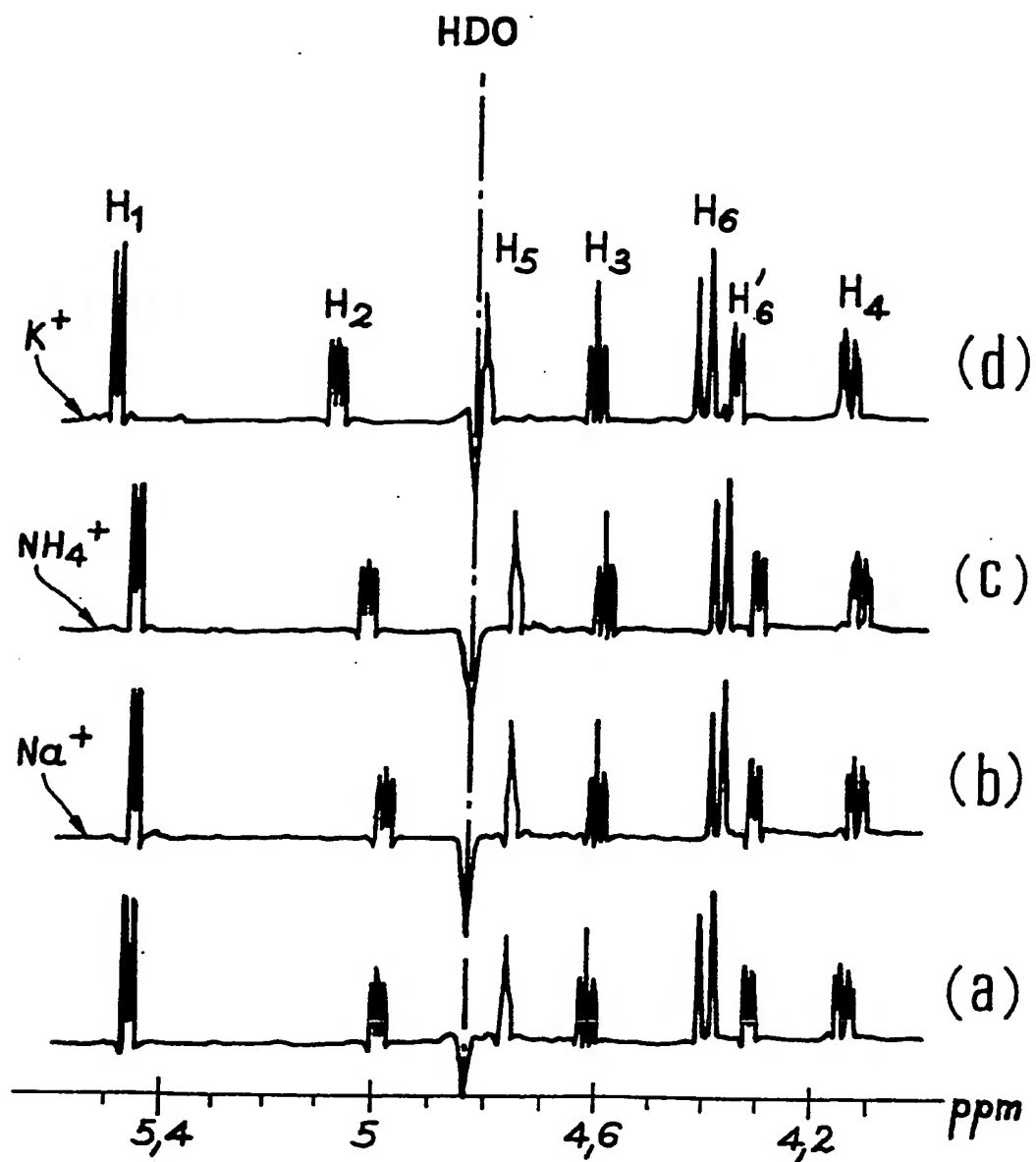


FIG. 1

2 / 2

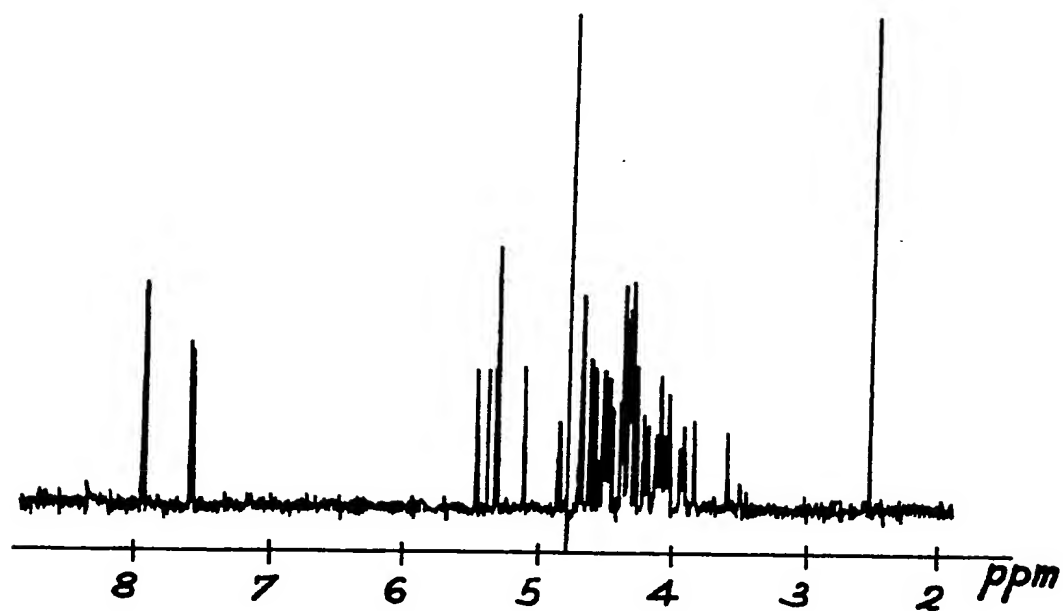


FIG. 2

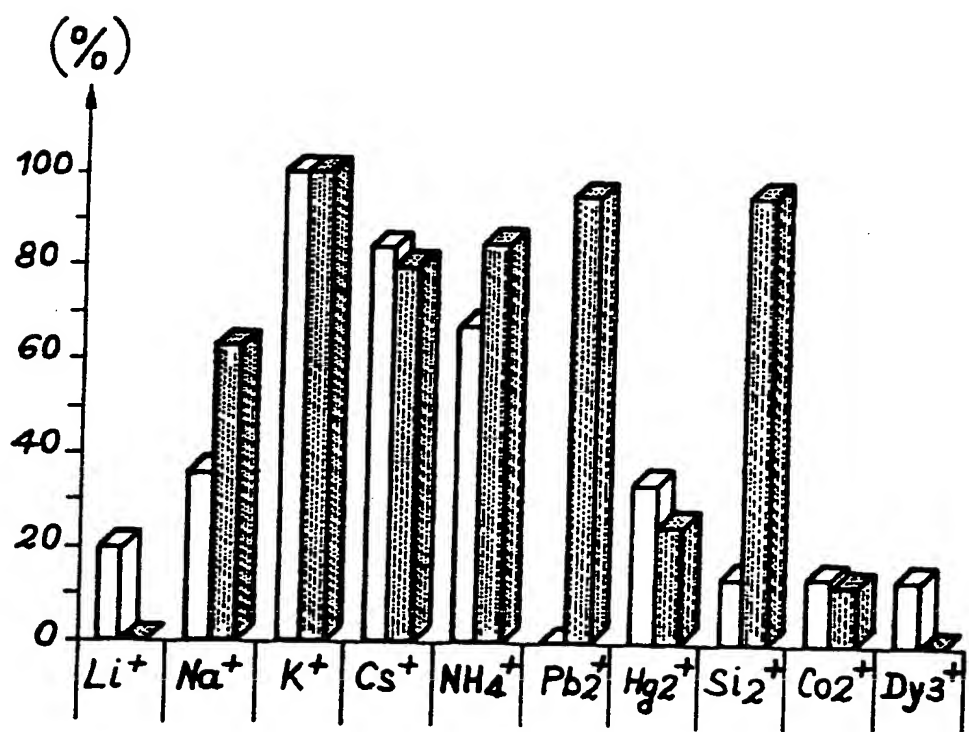


FIG. 3

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2744124

N° d'enregistrement  
nationalFA 529642  
FR 9601073

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A,D	THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 60, no. 12, 16 Juin 1995, USA, pages 3898-3903, XP002013616 P. R. ASHTON ET AL.: "A novel approach to the synthesis of some chemically-modified cyclodextrins" * scheme 3 * * page 3903 *  -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. CL. 9)
		C08B
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
18 Septembre 1996		Mazet, J-F
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul  Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un  autre document de la même catégorie  A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication  ou arrière-plan technologique général  O : divulgation non-écrite  P : document intermédiaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention  E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure  à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date  de dépôt ou qu'à une date postérieure.  D : cité dans la demande  L : cité pour d'autres raisons  &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**